

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-266869

(43) 公開日 平成4年(1992)9月22日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 205/08		7019-4C	C 0 7 D 205/08	K

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

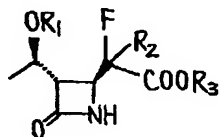
(21) 出願番号	特願平3-111221	(71) 出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月20日	(72) 発明者	福本 圭一郎 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 東北大学 薬学部内
		(72) 発明者	井原 正隆 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 東北大学 薬学部内
		(72) 発明者	竹村 真 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

(54) 【発明の名称】 含フッ素アゼチジノン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 カルバペネム骨格の1位にフッ素原子を有する含フッ素カルバペネム系抗生物質を合成する為の中間体として、フッ素原子で置換された側鎖を4位に有する含フッ素アゼチジノン誘導体を得る。

【構成】



I

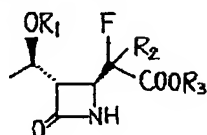
式I、(式中、R₁は水素原子または水酸基の保護基を意味し、R₂は水素原子または低級アルキル基を意味し、R₃は水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)で表わされる含フッ素アゼチジノン誘導体

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I、



I

(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を意味し、R₂ は水素原子または低級アルキル基を意味し、R₃ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。) で表わされる含フッ素アゼチジノン誘導体

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗菌薬として有用なカルバペネム誘導体で、カルバペネム骨格の置換基としてフッ素原子を有する含フッ素カルバペネム誘導体の合成中間体として有用な、フッ素原子で置換された側鎖を4位に有する含フッ素アゼチジノン誘導体およびその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】 ペニシリン系やセファロsporin系の抗生物質は安全性に優れており、感染症治療に広く用いられてきた。しかし、これらの抗生物質も全ての菌種に有効とはいえず、また耐性を獲得した菌株の問題も生じてきている。一方、カルバペネム骨格を有する抗生物質はこれらの問題を解決することのできる抗生物質として期待されている。

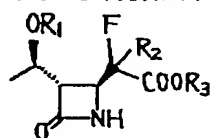
【0003】

【解決しようとする問題点】 チエナマイシンに代表されるカルバペネム系抗生物質は優れた有効性を示すものの、物理化学的な不安定性や腎臓のデヒドロペブチダーゼ(DHP)等の酵素によって分解される等の欠点も有していた。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者はカルバペネム系抗生物質の欠点を克服しかつ、優れた抗菌活性を有するカルバペネム系抗生物質を獲得するべく、同骨格の1位にフッ素原子を有する含フッ素カルバペネム系抗生物質の合成を企画した。本発明者は含フッ素カルバペネム誘導体の合成に有用な中間体を獲得するべく鋭意研究の結果、フッ素原子で置換された側鎖を4位に有する含フッ素アゼチジノン誘導体を得ることに成功し、本発明を完成した。

【0005】 すなわち本発明は式I、



I

(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を意味

し、R₂ は水素原子または低級アルキル基を意味し、R₃ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。) で表わされる含フッ素アゼチジノン誘導体およびその製法に関する。

【0006】 式Iの化合物に於いて、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を意味する。ここで水酸基の保護基としては例えば、第三級ブチルオキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基類、2-ヨウ化エチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基等のハロゲノアルキルオキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基等のアラールキルオキシカルボニル基類、トリメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、第三級ブチルジフェニルメチルシリル基等の置換シリル基類、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基等の置換メチル基類を挙げることができる。

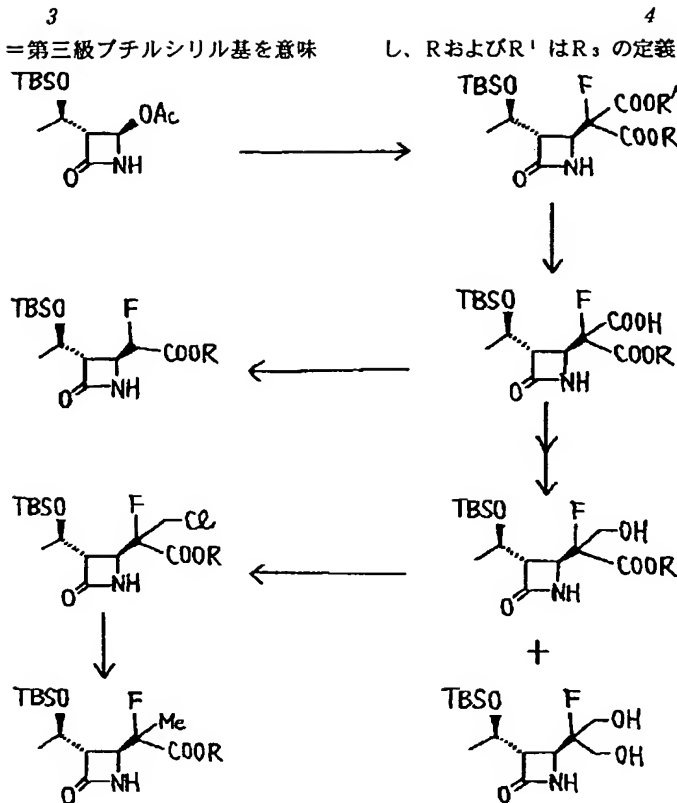
【0007】 R₂ は水素原子または低級アルキル基を意味するが、ここで低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基類、ブチル基類、ペンチル基類、ヘキシル基類等の炭素数1から6迄のものがよい。これらのうちではメチル基、エチル基がよく、特にメチル基が好ましい。

【0008】 このR₂の結合した炭素原子は不斉炭素原子であるが、この炭素原子上の立体配置はいずれでもよい。しかし、R₂がアルキル基である場合はこのアゼチジノン誘導体をカルバペネム誘導体に導いた時に、このアルキル基がβ配置となる配置のものが特に好ましい。

【0009】 R₃ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味するが、ここでカルボキシル基の保護基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基類、ブチル基類等の炭素数1から4の直鎖状若しくは分岐鎖状低級アルキル基類、メトキシメチル、メトキシエチル等のいずれのアルキル部分も炭素数が1から6であるアルコキシアルキル基類、ピバロイルオキシメチル基等の炭素数2から7である脂肪族アシルオキシメチル基類、フタリジル基等を、さらに光学活性エステルを与える様なエステル残基、例えば、メンチル基や(-)-8-フェニルメンチル基等でもよい。さらに本発明の化合物の製造に際して、カルボキシル基の保護基を兼ね、温和な条件下で容易に除去し得るエステル残基として、例えばo-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル若しくは2-ナフチルメチル基等のアラールキル基、そしてアリル基、また、トリメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、第三級ブチルジフェニルメチルシリル基等の置換シリル基等を挙げることができる。

【0010】 次に本発明の含フッ素アゼチジノン誘導体の合成について説明する。変換の概要は次に示す通りで

ある。(式中、TBS=第三級ブチルシリル基を意味し、RおよびR'はR₂の定義に等しい。)



【0011】 先ず、フルオロマロン酸ジアルキルエステルを有機溶媒中で塩基と処理した後に、4-アシルオキシアゼチジノンと反応させ縮合体を得る工程である。

【0012】 このフルオロマロン酸ジアルキルエステルのアルキル部分は、炭素数1から6迄のアルキルエステルでよく、アルキル基に特に限定はないが、ジメチルエステルあるいはジエチルエステルを使用するのが一般的である。

【0013】 ここでは、塩基としてリチウムヘキサメチルジシラジドを使用した、特にこれに限定されず、例えばLDAやn-ブチリチウム等のアルキル金属類等でもよい。また、水素化ナトリウム等のアルカリ金属塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、第三級ブトキシカリ等のカリウム、ナトリウム等の金属アルコール等でもよい。

【0014】 溶媒は通常はテトラヒドロフラン等のエーテル類を使用する。また反応温度は-78℃から室温の範囲でよい。反応の際は先ずドライアイス-アセトン冷却下で塩基とフルオロマロン酸エステルとを処理し、次いで4-アシルオキシアゼチジノンを加え、同温度で攪拌を続けて反応させた後、室温に迄上昇させればよい。

【0015】 使用する反応試剤類の量であるが、4-アシルオキシアゼチジノンに対し、フルオロマロン酸ジアルキルエステル及び塩基を各々小過剰モルを使用すればよく、例えば1.1倍モル程度を使用すれば良好な収率で縮合体が得られた。

【0016】 この縮合反応は立体選択的に進行し、トランス体の縮合体のみが得られる。

【0017】 次にこの縮合体のエステル部分を部分加水分解してモノエステル体とする工程であるが、縮合体を溶媒に溶解し塩基水溶液を加え攪拌して実施する。

【0018】 ここで使用する溶媒は水と混和するものであれば特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等である。

【0019】 塩基としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等を使用すればよい。またカリウムスーパーオキシド等も使用できる。塩基の使用量は縮合体に対して、当モル從小過剰モルを使用し、例えば1モルから1.05モルの範囲でよい。また反応温度は、通常は、室温でよい。

【0020】 このモノエステル体を脱炭酸すれば側鎖のR₂が水素原子である含フッ素アゼチジノン誘導体得られる。脱炭酸は、モノエステル体を溶媒中に懸濁または溶解させて加熱することで収率よく行うことができる。

【0021】 一方、側鎖のR₂がアルキル基である含フッ素アゼチジノン誘導体の合成であるが、例えば、R₂がメチル基の誘導体は以下の方法で合成できる。即ち、先のモノエステル体のカルボン酸部分を酸クロリドに変換した後に還元してヒドロキシメチル基に変換し、この

5

水酸基をハロゲン化し、生成するハロゲンメチル基を還元すればよい。

【0022】 先ず、モノエステル体のカルボン酸部分の酸クロリドへの変換であるが、塩基存在下に塩素化剤を反応させればよい。塩素化剤としては例えばオキザリルクロリドを使用すればよいがその他、チオニルクロリドでもよい。

【0023】 塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基を通常は使用する。

【0024】 溶媒は使用してもしなくともよく、溶媒を使用する場合は塩素化剤と反応するものでなければ特に限定はない。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等、あるいはハロゲン化アルキル類を使用すればよい。反応温度は通常は室温でよい。

【0025】 反応終了後、得られる酸クロリドは特に精製することなく次の還元反応に使用しても良い。

【0026】 この酸クロリドは有機溶媒に溶解し、例えばn-ブチルアンモニウムボロヒドリドにより処理することでヒドロキシメチル体へ導くことができる。ここで溶媒としては例えば、塩化メチレンを例示することができる。この還元反応は低温で実施するが、具体的にはドライアイス-アセトン冷却下で実施すればよい。

【0027】 次にこのヒドロキシメチル体をクロロメチル体に変換する反応である。この変換は、例えば、上記のヒドロキシメチル体を四塩化炭素に溶解し、トリフェニルホスフィンを加えて加熱還流して反応させることによって実施でき、クロロメチル体を得られる。また、この他にも通常使用される条件でのクロル化でもよく、ピリジン等の有機塩存在下で、チオニルクロリドを反応させてもよい。

【0028】 このクロロメチル体のメチル体への変換であるが、例えば、無水ベンゼン中で、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル存在下、トリn-ブチルスズヒドリドによって処理して還元することで実施される。また、ヘキサメチルホスホリクトリアミド中、ナトリウムシアノボロヒドリドを使用する条件でもよい。

【0029】 次に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0030】

【実施例1】 (3s, 4S) - 3 - [(1' R) - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - ビス(メトキシカルボニル) フルオロメチルアゼチジン-2-オン

ジメチルフルオロマロネート30mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解して、-78℃でリチウムヘキサメチルジシラジドの1M-ヘキサン溶液0.21mlを滴下し、同温度で30分攪拌した。ここへ(3R, 4R) - 4-アセトキシ-3 - [(1' R) - 1' - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン-2-オン52mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解した

6

溶液を滴下し、混合物を一夜攪拌した。この間反応温度を-78℃から室温に徐々に上昇させた。反応混液をジクロロメタンで希釈後して、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(7:3, v/v)の流分より標記の化合物63mgを無色粉末として得た。

【0031】 $[\alpha]_D - 47.70^\circ$ (c=1.02, クロロホルム)
IR; ν_{\max} (cm⁻¹, CHCl₃): 3440, 1778, 1755

¹H-NMR; δ H (500MHz; CDCl₃): 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.06 (3H, d, J=7.0Hz), 3.29 (1H, m), 3.87 and 3.88 (each 3H, each s), 4.25-4.30 (1H, m), 4.41 (1H, dd, J=2.5 and 22.0Hz), 5.85 (1H, br s)

【0032】

【実施例2】 (3S, 4S) - 3 - [(1' R) - 1' - (ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - ビス(エトキシカルボニル) フルオロメチルアゼチジン-2-オン

ジエチルフルオロマロネート1.0gをテトラヒドロフラン20mlに溶解して、-78℃でリチウムヘキサメチルジシラジドの1M-ヘキサン溶液5.6mlを滴下し、同温度で20分攪拌した。(3R, 4R) - 4-アセトキシ-3 - [(1' R) - 1' - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン-2-オン1.45gをテトラヒドロフラン20mlに溶解した溶液を滴下し、混合物を12時間攪拌した。この間反応温度を-78℃から室温に徐々に上昇させた。反応混液をベンゼンで希釈後、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の流分より標記の化合物1.74gを無色粉末として得た。

【0033】 $[\alpha]_D - 36.14^\circ$ (c=1.3, クロロホルム)

(Found: M⁺ - Me, 390.1716 C₁₇H₂₈NO₆FSi requires m/z, 390.1748)

IR; ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1772, 1740

¹H-NMR; δ H (500MHz; CDCl₃): 0.

7

0.7 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.07 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.32, 1.33 (each 3H, each t, each $J=7.0$ Hz), 3.29 (1H, m), 4.26-4.42 (6H, m), 5.89 (1H, br s)

【0034】

【実施例3】 (3S, 4S)-3-[(1'R)-1'-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-フルオロ(メトキシカルボニル)-[1''R, 3''R, 4S]-8-フェニル-p-メンタン-3-イルオキシカルボニル メチルアゼチジン-2-オン

メチル フェニルメンチルフルオロマロネート40mgと(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1'R)-1'- (第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン-2-オン12.5mgをリチウムヘキサメチルジシラジドの1M-ヘキサン溶液0.1mlの存在下、先の実施例と同様に置換反応を行って標記の化合物8.6mgを得た。

【0035】 $^1\text{H-NMR}$: δH (500MHz; CDCl_3): 0.07 (6H, s), 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.88 (9H, s), 1.06 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.26 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 3.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.26-4.31 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J=2.5$ and 22.0 Hz), 4.96 (1H, dt, $J=4.5$ and 12.0 Hz), 5.69 (1H, br s),

【0036】

【実施例4】 (3S, 4S)-3-[(1'R)-1'-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-エトキシカルボニル(フルオロ)メチルアゼチジン-2-オン

前記、(3S, 4S)-3-[(1'R)-1'-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-ビス(エトキシカルボニル)フルオロメチルアゼチジン-2-オン550mgをエタノール10mlに溶解した溶液に水酸化リチウム-水和物56mgを水5mlに溶解した水溶液を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、混液を減圧濃縮し、残留物にエーテル30mlと水10mlを加えた。エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mlで3回抽出した。水層を合わせ、氷冷下4N塩酸を用いて酸性とし、混合液をジクロロメタンで5回抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で乾燥後、減圧下溶媒を留去しカルボン酸462mgを無色粉末として得た ($^1\text{H-NMR}$; δH (90MHz; CDCl_3): 0.0 (6H, s), 0.82 (9H, s), 3.30 (1H, m), 4.15-4.52 (4H, m), 6.60 (1H, br s))。これは精製することなく次の反応に用いた。上記粗カルボン酸25mgをキシレン0.5mlに懸濁させ、3時間135℃

8

で加熱撹拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残留物をベンゼン-ヘキサン(1:1)混液に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機溶媒層を硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の流分より2種のジアステレオマー(約2:1)の混合物として目的物22mgを無色固体として得た。

【0037】 Found: $\text{M}^+ - \text{Me}$, 318.1537, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{FSi}$ req uires m/z , 318.1537 IR; ν_{max} (cm^{-1} , CHCl_3): 3405, 1761

$^1\text{H-NMR}$: δH (500MHz; CDCl_3): 0.07 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.15 and 1.17 [3H (2:1), each d, each $J=7.0$ Hz], 1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.25 and 3.27 [1H (1:2), each m], 4.06-4.14 (1H, m), 4.22-4.36 (3H, m), 4.90-4.96 [1H (1:2), each dd, each $J=5.0$ and 48.0 Hz], 5.85 and 5.90 [1H (2:1), each br s, NH)

【0038】

【実施例5】 (3S, 4S)-3-[(1'R)-1'-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-(1''-エトキシカルボニル-1''-フルオロ-2''-ヒドロキシエチル)アゼチジン-2-オン

前記半エステル579mgをベンゼン10mlおよびピリジン0.136mlの混液に溶かし、これに氷冷下オキザリルクロリド0.148mlをベンゼン5mlに溶解した溶液を防湿下に加えた。反応混液を室温で3時間撹拌した後、セライトを通して不溶物を除いた。濾液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタン10mlに溶解した。この溶液をn-ブチルアンモニウムブロヒドリド0.8gをジクロロメタン10mlに溶解した溶液に-78℃で徐々に加えた。反応液を-78℃で1時間撹拌後10%水酸化ナトリウム水溶液、希クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(7:3)の流分より目的物200mgを無色固体として得た。

【0039】 IR; ν_{max} (cm^{-1} , CHCl_3): 3405, 3350, 1760

$^1\text{H-NMR}$: δH (500MHz; CDCl_3): 0.05 and 0.06 (each 3H, each s), 0.88 (9H, s), 1.09 (3H,

9

d, $J=7\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.01 (1H, br s), 3.33 (1H, br s), 3.90-4.32 (6H, m), 6.35 (1H, br s), (Found: $M^+ - \text{Me}$, 348.1621. $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{FSi}$ requires m/z , 348.1642). さらにベンゼン-アセトン (4:1) 溶出部よりジオール体202mgを無色固体として得た。

[0040] IR; ν_{max} (cm^{-1} , CHCl_3): 3430, 3400-3200, 1760

$^1\text{H-NMR}$; δH (500MHz; CDCl_3): 0.11 and 0.12 (each 3H, each s), 0.90 (9H, s), 1.32 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.62 (2H, br s), 3.41 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.74-3.87 (5H, m), 4.18 (1H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 6.15 (1H, br s), (Found: $M^+ - \text{Me}$, 306.1502. $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{FSi}$ requires m/z , 306.1537)

[0041]

【実施例6】 (3S, 4S) - 3 - [(1' R) - 1' - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - (2'' - クロロ - 1'' - エトキシカルボニル - 1'' - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - オン

前記アルコール22mgおよびトリフェニルフォスフィン32mgを四塩化炭素2mlに溶解し、これを16時間加熱還流した。反応液をエーテルで希釈後、水10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水で洗浄した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (5:1) の流分より目的物19.1mgを無色油状物として得た。

[0042] IR; ν_{max} (cm^{-1} , CHCl_3): 3410, 1775, 1740

$^1\text{H-NMR}$; δH (500MHz; CDCl_3): 0.11 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.15

10

(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.38 (1H, m), 3.60-4.45 (6H, m), 6.02 (1H, br s), (Found: $M^+ - \text{Me}$, 366.1312. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{ClFSi}$ requires m/z , 36.1304).

[0043]

【実施例7】 (3S, 4S) - 3 - [(1' R) - 1' - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - (1'' + エトキシカルボニル - 1'' - フルオロエチル) アゼチジン - 2 - オン

前記クロロ体17mg及び2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 3mgを無水ベンゼン1mlに溶解し、これにトリ-n-ブチルスズヒドريد0.1mlを無水ベンゼン1mlに溶解した溶液を加熱還流下に滴下した。反応混合物を16時間加熱還流後、四塩化炭素1mlを加え、更に1時間加熱還流した。反応液に10%アンモニア水溶液を加えた後、エーテルを加えた。有機溶媒層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (5:1) の流分より目的物12.6mgを無色固体として得た。

[0044] IR; ν_{max} (cm^{-1} , CHCl_3): 3420, 1770, 1735

$^1\text{H-NMR}$; δH (500MHz; CDCl_3): 0.09 and 0.10 (each 3H, each s), 0.90 (9H, s), 1.15 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.62 (3H, d, $J=22.0\text{Hz}$), 3.28 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J=3.0$ and 15.0Hz), 4.22-4.25 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.93 (1H, br s)

(Found: $M^+ - \text{Me}$, 332.1672. $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{FSi}$ requires m/z , 332.1694).